ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

UNIVERSITÉ
DE FRANCE.

ACADÉMIE
DE PARIS.

RECHERCHES CHIMIQUES

SUR

L'ABSORPTION ET L'ÉLIMINATION

DE CERTAINS AGENTS THÉRAPEUTIQUES.

APPLICATION DES PROCÉDÉS TOXICOLOGIQUES.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE PARIS,
le 10 mai 1853,

PAR RABOT (EUGÈNE),
D'ALENÇON (ORNE),
Bachelier ès lettres et ès sciences physiques,
Ex-Pharmacien interne des hôpitaux de Paris,



PARIS.
IMPRIMÉ PAR E. THUNOT ET Cie,
RUE RACINE, 26.
1853

PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

MM. Duméril.
Bouchardat.

ÉCOLE SPÉCIALE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATEURS.

MM. Bussy, Directeur.
Guibourt, Secrétaire, Agent comptable.
Lecanu, Professeur titulaire.

PROFESSEURS.

MM. Bussy. . . . . Gaultier de Claubry.	Chimie.
Lecanu. . . . . Chevallier.	Pharmacie.
Guibourt. . . . . Guilbert.	Histoire naturelle.
Chatin.	Botanique.
Caventou.	Toxicologie.
Soubeiran.	Physique.

AGRÉGÉS.

MM. Grassi.
Ducom.
Figuier.
Robiquet.
Reveil.

Nota. *L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

A MON PÈRE, A MA MÈRE,

HOMMAGE D'AMOUR FILIAL.

A MON ONCLE,

HOMMAGE DE RECONNAISSANCE.

A M. CHEVALLIER,

Membre de l'Académie de médecine, Professeur à l'École de pharmacie, etc., etc.

SON ÉLÈVE RECONNAISSANT.

RECHERCHES CHIMIQUES

SUR

L'ABSORPTION ET L'ÉLIMINATION

DE CERTAINS AGENTS THÉRAPEUTIQUES.

APPLICATION DES PROCÉDÉS TOXICOLOGIQUES.



Dans tout ce qui a rapport à cette question, la chimie est appelée à rendre encore de nombreux services à la médecine.

La meilleure preuve qu'un médicament est absorbé, preuve contre laquelle nulle objection ne peut être faite, c'est de le retrouver dans le sang ou dans les liquides dont se débarrasse journellement l'économie.

Un médicament n'est en effet, pour l'ordinaire, qu'un principe inassimilable ; il doit être, comme tel, promptement éliminé, et si par sa nature il peut résister, sans décomposition complète, à l'action successive de nos organes, la chimie doit le retrouver, non pas seulement avec ses propriétés essentielles, mais elle doit indiquer d'une manière précise quels changements lui a fait subir son passage à travers l'économie.

Là est en effet le véritable progrès pour la thérapeutique. Discuter le mode d'action des agents dont je vais m'occuper serait hors de mon sujet : je constate seulement, laissant l'application à de plus habiles.

Plusieurs voies d'élimination peuvent être employées par la nature.

Tantôt le médicament absorbé est séparé du sang par les reins et se retrouve dans les urines (c'est le mode d'élimination le plus fréquent et le plus prompt); tantôt c'est la peau qui est chargée de ce travail, et les particules étrangères sont entraînées avec les sueurs ; d'autres fois c'est l'intestin qui porte au dehors les médicaments qui se retrouvent alors dans les matières fécales (et dans ce cas, si l'ingestion a eu lieu, les effets thérapeutiques seuls peuvent indiquer s'il y a eu absorption).

Si la sécrétion du lait existe, la glande mammaire est souvent chargée de ce rôle d'élimination ; de là, l'usage où l'on est, de faire suivre dans certains cas un traitement à la nourrice, quand les organes de l'enfant ne pourraient supporter l'action directe du médicament.

Souvent encore le foie joue un rôle actif dans ce travail important ; et enfin, dans un grand nombre de circonstances, les poumons servent à éliminer les particules étrangères introduites dans le torrent de la circulation.

Les recherches ne doivent donc pas porter sur une seule voie d'élimination, mais simultanément ou successivement sur toutes, si l'on veut arriver à déterminer d'une manière certaine la voie d'élimination et souvent par cela même le mode d'action d'une substance.

Les faits qui suivent ne feront que démontrer cette vérité.

I. — Préparations arsenicales employées a l'extérieur.

Les accidents qui ne sont arrivés que trop fréquemment après l'emploi des caustiques de Rousselot, du frère Cosme, etc., n'ont pu effacer encore dans tous les esprits la persuasion que le principe toxique faisant partie de ces préparations n'est pas entraîné dans l'économie.

Des observations faites dans des circonstances particulières ou dans lesquelles on n'avait pas tenu compte de toutes les circonstances, ont contribué à laisser croire qu'il n'y avait absorption et péril par conséquent, que lorsqu'on employait à la fois une dose énorme de la préparation caustique.

C'est ainsi qu'un des mémoires pour le concours des prix de l'internat en médecine (année 1851) fait mention de plusieurs applications

de pâte arsenicale sur des tumeurs cancéreuses, applications à la suite desquelles les réactifs les plus sensibles n'auraient jamais révélé la présence de l'arsenic dans les liquides excrétés.

Je dirai plus loin à quoi j'attribue cette prétendue absence d'absorption.

C'est pour contrôler la valeur de ces faits, qu'étant interne à la Salpétrière, je fis quelques recherches, à la demande de M. Manec, chef du service de chirurgie, entre les mains duquel les caustiques arsenicaux ont produit de nombreux et excellents résultats.

Le premier malade qui servit à nos recherches occupait le lit n° 13 de la salle Saint-Michel.

C'était un homme d'une trentaine d'années, chez lequel un cancer de la face récidivait après une première ablation par les caustiques faite plusieurs années auparavant.

Le tissu cancéreux, recouvert d'une croûte, occupait toute la partie externe et supérieure de la joue gauche.

M. Manec lui fit en trois fois, à huit jours d'intervalle, une application d'une pâte arsenicale ainsi composée :

Acide arsénieux.	3
Sulfure de mercure.	6
Éponge calcinée.	1

Chaque application ne recouvrait guère plus de deux centimètres carrés, sur une épaisseur de 2 à 3 millimètres.

Dès le lendemain de la première application, le malade avait un peu de fièvre par suite de l'inflammation des parties environnantes ; mais les réactifs ne décelaient point la présence de l'arsenic dans les urines, sur 50 centilitres desquelles on opérait chaque jour, et il en fut de même pendant huit jours.

On fit une seconde application, et le quatrième jour seulement 0,$^{\text{lit.}}$50 d'urine, traités avec toutes les précautions exigées par l'appareil de Marsh, donnèrent des taches arsenicales, peu considérables à la vérité, mais assez cependant pour qu'au moyen des réactifs on pût en vérifier la nature.

Le cinquième jour il fut impossible d'en retrouver et ce ne fut qu'après la troisième application, mais dès le second jour, qu'on put de nouveau constater d'une manière certaine la présence de l'arsenic dans les urines de ce malade.

Il est inutile de dire que les réactifs avaient été essayés et qu'ils étaient parfaitement purs.

6 grammes de poudre arsenicale avaient suffi pour les trois applications.

L'escarre totale fut détachée quinze jours après la dernière, et pour corroborer mes premiers résultats, je voulus voir quel changement s'était opéré dans les proportions primitives de la pâte faisant partie de l'escarre.

Pour cela je la carbonisai au moyen de l'acide azotique, en me conformant strictement au mode indiqué par M. Orfila et modifié par M. Filhol (acide azotique additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique).

Je mis 15 grammes du mélange acide dans une capsule de porcelaine que je plaçai sur un feu doux et j'ajoutai peu à peu, par fragments, la matière desséchée.

Je continuai l'action du feu jusqu'à production de vapeurs blanches intenses et volatilisation de toute trace d'humidité.

Je fis ensuite bouillir le charbon avec quelques grammes d'eau régale pour amener à un degré d'oxydation supérieur l'acide sulfureux qui avait pu rester dans les pores de la matière charbonnée.

Après refroidissement, je fis bouillir dans 100 gr. d'eau distillée le charbon léger et friable que j'avais obtenu.

La liqueur renfermait alors tout l'acide arsénieux et tout le sulfure de mercure faisant partie de la pâte caustique, l'un à l'état d'acide arsénique, l'autre à l'état de bichlorure de mercure.

La solution fut traitée par l'acide sulfhydrique en excès.

Au bout de 24 heures, les deux composés métalliques étaient précipités à l'état de sulfure ; le liquide fut décanté au moyen d'une pipette et le précipité mis en contact avec l'ammoniaque concentrée.

24 heures après, le tout fut jeté sur un filtre qui retint le sulfure de mercure; le sulfure d'arsenic dissous fut précipité par l'acide chlorhydrique; le lendemain, le liquide fut décanté, le précipité desséché à l'étuve et traité par un mélange de charbon et de potasse dans le tube à réduction de Berzélius.

J'obtins ainsi 0,99 centigr. d'arsenic métallique.

J'ai traité identiquement 6 grammes de pâte caustique mélangée à du sang, et j'en ai retiré la quantité d'arsenic que devait contenir la pâte, moins un demi-centigramme environ.

Dans les 6 gr. de poudre caustique employés, il y avait, d'après l'équation suivante :

$$10 : 3 :: 6 : x.$$

$x = \frac{3 \times 6}{10} = 1,8$ d'acide arsénieux équivalent à 1,3 d'arsenic pur, ainsi que le donne le calcul suivant :

$$1237,50 : 1,8 :: 937,50 : x.$$

$$x = \frac{937,50 \times 1,8}{1237,50} = 1,3....$$

Les liquides au sein desquels les précipités avaient été formés, ayant été convenablement traités et essayés par l'appareil de Marsh, n'ont pas donné trace d'arsenic.

Ainsi, pendant la durée des trois applications du caustique arsenical, c'est-à-dire dans l'espace d'un mois, le malade avait absorbé environ 0,40 d'acide arsénieux, dose énorme si l'on pense que, d'après MM. Colson, Gibert et autres, l'acide arsénieux introduit dans les voies digestives à une dose plus élevée que 0,02, peut occasionner des accidents et donner lieu à des symptômes d'empoisonnement.

Quelques praticiens, il est vrai, l'ont employé à des doses plus élevées.

A Saint-Louis, où l'on emploie fréquemment l'acide arsénieux dans certaines affections de la peau, on a reconnu qu'il est prudent de diminuer les doses à mesure qu'on avance dans le traitement, parce

que certains accidents ont fait penser qu'il y a accumulation du principe toxique dans l'économie.

Quand on recherche l'arsenic dans des cas analogues au précédent, il ne faut donc pas se presser de conclure à la non-absorption, puisque chaque fois que la quantité absorbée quotidiennement sera minime, l'élimination du poison ne se fera d'une manière apparente qu'après une sorte de saturation.

Le passage intermittent de l'arsenic dans les urines de notre malade semble confirmer cette opinion.

Des résultats identiques nous ont été donnés par deux autres malades.

La nature du tissu malade vient souvent modifier l'absorption : ainsi appliqué sur une partie saine privée de son épiderme, la pâte arsenicale donne lieu immédiatement à des phénomènes toxiques, si elle a été appliquée en assez forte proportion, et passe dès le premier jour dans l'économie, si l'application a été faible.

C'est ce que prouve l'observation suivante :

Une femme couchée au n° 15 de la salle Saint-Antoine portait à la partie inférieure du nez un bouton recouvert d'une croûte de la largeur d'une pièce de 1 fr.

M. Manec reconnut une affection de nature cancéreuse et résolut d'employer le caustique : la croûte, enlevée au moyen de cataplasmes, laissa voir un tissu non désorganisé, sur lequel on fit l'application.

Dès le lendemain, toutes les urines de la malade soumises à l'appareil de Marsh donnèrent des taches arsenicales.

Au contraire, chez une autre malade dont le nez tout entier ne formait qu'un énorme champignon cancéreux, il fallut réitérer les applications trois fois avant de pouvoir déceler dans les urines une trace d'arsenic; ce ne fut qu'au bout de 15 jours que le tissu anormal étant enfin saturé par une sorte d'imbibition, l'absorption eut lieu et alors le champignon dans toute son épaisseur renfermait de l'arsenic, ainsi qu'on put s'en assurer en enlevant une partie de la tumeur à sa

partie inférieure, au-dessous de la surface sur laquelle l'application du caustique avait été faite.

Une autre cause d'erreur se présente encore dans des recherches de ce genre.

Quelquefois la quantité d'arsenic contenue dans les urines est tellement minime, qu'on ne peut en découvrir, ainsi que cela m'est arrivé deux fois.

Je partageai alors en deux la quantité d'urine que l'on faisait évaporer chaque jour : la moitié était traitée par la méthode ordinaire et ne donnait ni tache ni anneau bien sensibles; l'aûtre moitié était de même introduite dans l'appareil de Marsh; mais on faisait passer le gaz dans une dissolution parfaitement neutre d'azotate d'argent : on sait que l'argent est réduit et que la liqueur renferme de l'acide arsénieux en dissolution si les matières soupçonnées renfermaient de l'arsenic.

Je faisais ainsi passer dans la même solution argentique le gaz fourni par les essais de plusieurs jours.

Ce qui restait d'azotate d'argent était décomposé par l'acide chlorhydrique; le liquide décanté était soumis à l'évaporation, repris par l'eau distillée, introduit dans l'appareil de Marsh et donnait alors des taches en grande quantité.

Ce procédé indiqué par Simon de Poggendorf, puis reproduit et perfectionné par M. Lassaigne, est donc un excellent moyen de concentration que l'on peut employer avec succès dans toutes les recherches de ce genre.

PRÉPARATIONS ARGENTIQUES A L'INTÉRIEUR.

SOUS QUELLE FORME SONT-ELLES ABSORBÉES?

La voie d'élimination des sels d'argent introduits dans l'économie est encore inconnue.

M. Kramer, de Milan, dans les nombreuses expériences qu'il a faites sur des animaux pour étudier l'élimination des composés métalliques, n'a jamais trouvé d'argent dans les urines quand les animaux avaient pris de l'azotate : il en a trouvé, au contraire, quand ils avaient pris du chlorure. M. Orfila n'en a jamais trouvé dans l'urine des animaux auxquels il faisait prendre de l'azotate d'argent.

Il y aurait donc, au moins pour l'azotate, une autre voie d'élimination que les reins.

D'après M. Mialhe, les composés argentiques, pour être absorbés, doivent subir l'action des chlorures alcalins, qui les transforment en chloro-argentates alcalins solubles.

Si cette théorie est fondée, il n'y a pas de raison pour qu'on ne trouve pas d'argent dans les urines chaque fois qu'un sel d'argent a été ingéré, puisqu'on en trouve quand on prend du chlorure. Cette contradiction entre le fait et la théorie m'a engagé à rechercher quelle transformation les composés argentiques subissent dans l'économie, ou plutôt sous quelle combinaison ils sont absorbés : j'ai dû commencer par juger expérimentalement la théorie explicative de M. Mialhe, en me contentant de réactions de laboratoire, la médication argentique étant en quelque sorte abandonnée, à cause du phénomène tant redouté de la coloration. Quand on veut obtenir des chlorures argento-alcalins solubles, on est obligé d'agir à la température de l'ébullition et d'employer des solutions concentrées : si, dans le chlorure double, une fois obtenu, on ajoute de l'eau, il y a redécomposition; l'eau dissout le chlorure alcalin et excessivement peu de chlorure d'argent; la

réaction revient ainsi à son point de départ. Il y a donc de fortes probabilités pour qu'à la température du corps et dans l'état de dilution où se trouvent les chlorures dans les liqueurs organiques un chlorure argento-alcalin ne puisse se former si l'on ne fait valoir que l'action chimique des chlorures sur le sel d'argent. J'ai mélangé deux solutions, l'une de nitrate d'argent, l'autre de chlorure de sodium : le chlorure d'argent précipité a été immédiatement recueilli sur un filtre et mis en contact avec une dissolution de

Chlorure de sodium — d'ammonium	āā	1 gr.
Eau distillée		100 gr.

Le mélange a été tenu à la température de 40° centigrades pendant une heure environ; au bout de ce temps, j'ai filtré, et je n'ai pu, par aucun réactif, trouver une trace d'argent dans le liquide.

On ne peut donc expliquer par l'action purement chimique des chlorures alcalins l'absorption des sels d'argent.

M. Lassaigne, qui s'est beaucoup occupé du mode d'absorption de certains composés métalliques, fait jouer, dans ce cas, un grand rôle à l'albumine. On voit, en effet, qu'en versant quelques gouttes d'une solution de nitrate d'argent dans de l'eau albumineuse filtrée, on obtient un coagulum épais qui se redissout dans un excès d'eau albumineuse, en ne laissant qu'une légère teinte opaline. Si, au lieu de redissoudre, par un excès d'eau albumineuse, le coagulum produit par le nitrate d'argent, on ajoute quelques gouttes d'une dissolution de sel marin en agitant la liqueur, on voit le précipité se dissoudre *immédiatement*, et il ne se reforme pas, même au bout de plusieurs heures.

Une teinte opaline apparaît seulement, d'autant plus marquée que la quantité de chlorure de sodium est en moindre excès sur celle de nitrate d'argent.

Il était naturel de penser *à priori* que semblable réaction s'opérerait avec du sang: j'ai pris du sérum parfaitement décoloré, dans lequel j'ai versé quelques gouttes d'une solution de nitrate d'argent; il s'est formé un léger précipité que l'agitation a complétement et immédiatement fait

disparaître. Au bout de 6 heures, le liquide était aussi limpide qu'au moment du mélange. L'action prolongée de l'air et de la lumière sur le liquide des deux dernières expériences détermine une coloration brune, et ensuite un dépôt noirâtre d'argent réduit.

Il est donc prouvé que l'azotate d'argent peut rester à l'état soluble dans les liqueurs albumineuses additionnées de chlorure de sodium, et par conséquent dans les liquides de l'économie ; mais il ne peut pas s'y trouver à l'état de chlorure. En effet, le chlorure d'argent n'est soluble ni dans une solution chlorurée pure, comme je l'ai prouvé, ni dans les dissolutions albumineuses chlorurées, ni dans le sérum, comme le prouvent les expériences qui suivent.

Du chlorure d'argent préparé instantanément a été laissé en contact, pendant 24 heures, avec une solution albumineuse chlorurée, avec du sérum de sang, et je n'ai pas trouvé d'argent dans les liqueurs filtrées. La même expérience, répétée à une température de 40° pendant une heure, a donné le même résultat.

Pour bien m'assurer de l'importance du rôle que joue l'albumine dans ces réactions, j'ai pris du sérum que j'ai privé d'albumine par l'acide azotique ; dans le liquide décanté j'ai versé quelques gouttes d'une dissolution de nitrate d'argent qui ont donné lieu à un précipité insoluble dans un excès de sérum privé d'albumine. Un mélange de sérum ordinaire et de sérum privé d'albumine donne une réaction analogue à celle du sérum pur, c'est-à-dire que le précipité albumino-argentique s'y redissout.

Les matières albuminoïdes paraissent donc être la cause de la solubilité de l'azotate d'argent dans les liquides salino-albumineux de l'économie. La caséine seule fait exception.

Il ne faut pas croire qu'en outre des matières albuminoïdes, les chlorures alcalins seuls puissent transformer les sels d'argent en une combinaison soluble : leur rôle d'agent chimique peut être joué par tous les éléments salins contenus dans le sang, phosphates, sulfates, carbonates, etc... Pour s'en convaincre, il suffit de répéter les expériences précédentes en employant ces composés alcalins au lieu de chlorure de sodium.

Pour rechercher l'argent dans les différents liquides albumineux dont je me suis servi, on ne peut se contenter des réactifs ordinaires, car ces liquides donnent aux dissolutions argentiques des caractères spéciaux qui dénaturent leurs réactions; il faut de toute nécessité détruire la matière organique par les procédés usités dans les recherches de toxicologie.

Il suffit en effet de jeter un coup d'œil sur le tableau suivant pour voir combien les réactions ordinaires sont profondément altérées si l'on agit sur une dissolution albumino-argentique.

Chlorures alcalins.	pas de précipité.
Chlore.	rien *quelquefois*, — quelquefois un léger précipité.
Acide chlorhydrique.	même réaction, — s'il n'y a pas de précipité les liqueurs s'éclaircissent.
Ferrocyanure de potassium.	rien.
Potasse, soude, ammoniaque.	les liqueurs deviennent très-limpides.
Carbonates alcalins.	même effet.
Cyanure de potassium.	même effet.
Iodure potassique.	léger trouble qu'un excès de réactif fait disparaître.
Lames métalliques.	au bout de plusieurs heures on obtient de légers flocons bruns.

Ces réactions, si différentes de ce qu'elles sont ordinairement, n'étonneront pas les toxicologistes, qui savent combien les matières protéiques modifient et altèrent les réactions des composés métalliques.

D'après les expériences que je viens de rapporter, on peut donc admettre que les composés argentiques sont absorbés sous forme d'une combinaison triple des deux éléments du sel et de l'albumine.

M. Lassaigne donne à cette combinaison la composition suivante, pour l'azotate d'argent :

Albumine.	84,5
Azotate d'argent	15,5
	100,0

Les conséquences de tout ce qui précède peuvent se traduire en ap-

plications thérapeutiques et en préparations pharmaceutiques nouvelles ; quelques praticiens ont déjà conseillé de rejeter de l'emploi médical le nitrate d'argent, à cause de la coloration à laquelle il a quelquefois donné lieu ; le chlorure auquel ils avaient eu recours est tout à fait insoluble dans les liquides qui reproduisent approximativement les conditions physiques et chimiques de l'économie vivante. On peut objecter que du chlorure d'argent a été retiré des urines de certains malades, mais si l'argent, à l'état de combinaison triple avec l'albumine est charrié dans les courants circulatoires, une fois rejeté avec l'urine qui ne contient pas normalement d'albumine, il peut être réactionné par les chlorures qui s'y trouvent, et alors, au bout de quelques heures, on ne trouvera que du chlorure ; c'est le résultat que donne l'expérience faite directement.

Il ne suffit donc pas de rendre le sel d'argent soluble et facilement absorbable au moyen des mélanges albumineux qui ont été déjà formulés, puisque le danger de la coloration n'est pas diminué. Un seul composé argentique semblerait ne pas entraîner ce grave inconvénient ; il aurait en outre l'avantage de séjourner moins longtemps dans l'économie, d'après les expériences de M. Melsens ; c'est l'iodure double de potassium et d'argent, que l'on peut dissoudre dans un liquide salino-albumineux analogue aux potions albumineuses que l'on a proposées pour administrer l'azotate d'argent.

Eau distillée.	120	
Blanc d'œuf.	1	
Azotate d'argent.	0,10	
Iodure de potassium.	0,10	..... et plus.
Chlorure de sodium.	0,10	— —

Dans une potion ainsi préparée, il ne se forme aucun précipité, ni spontanément, ni sous l'influence des chlorures, phosphates, sulfates, carbonates alcalins.

L'air et la lumière sont sans action sur elle ; versée dans le sérum du sang, elle ne donne aucun précipité ; le sérum semblerait plutôt s'éclaircir, et le mélange ne brunit pas sous l'influence prolongée de l'air et de la lumière.

PRÉPARATIONS MERCURIELLES.

Plusieurs causes ont contribué à inspirer au public de toutes les classes un sentiment profond de répulsion pour toute médication mercurielle ; en premier lieu, c'est le charlatanisme qui, s'emparant de cette répulsion, l'a impudemment motivée et par cela même rendue plus forte; mais il faut bien avouer aussi que l'admission trop facile par des hommes sérieux, de prétendues expériences, d'observations prises par la crédulité n'y a pas peu contribué.

Les expériences toxicologiques de M. Orfila et les faits accidentels dont la science s'est enrichie ont réduit ces assertions à leur juste valeur en montrant le ridicule et l'impuissance de certains procédés sur lesquels étaient fondées ces historiettes.

J'ai voulu voir si l'examen chimique fait, jour par jour, de la médication actuelle par les mercuriaux, viendrait justifier les craintes répandues par des récits terribles dans lesquels le mercure révivifié et accumulé dans l'économie, aurait causé d'atroces souffrances et une mort épouvantable à des malheureux soumis à cette médication.

Les observations cliniques prouvent que les composés hydrargyriques sont bien loin de révivifier le mercure dans l'économie, et les faits de toxicologie expérimentale établissent indubitablement l'élimination rapide de ces composés, bien loin de faire admettre leur accumulation ; on ne peut l'admettre, en effet, que dans le seul cas d'un empoisonnement lent et persistant, tel que le produisent les vapeurs mercurielles dans certains ateliers, parce que là, l'élimination est surpassée chaque jour par une absorption continuelle dont les effets accumulés déterminent l'intoxication.

Les procédés pour la recherche du mercure ou de ses composés dans les matières organiques sont nombreux; mais combien n'ont réussi qu'entre les mains de ceux qui les ont inventés? Chaque fois que j'ai dû rechercher le composé mercuriel dans des matières peu liquides, j'ai employé la méthode suivante :

Le liquide était évaporé, autant que possible, à une douce chaleur pour en diminuer la masse, puis le résidu était passé et introduit dans une cornue de verre avec le sixième de son poids d'acide sulfurique pur concentré.

A cette cornue était adapté un récipient plongeant dans l'eau froide et communiquant, à l'aide d'un tube recourbé, avec une éprouvette à moitié remplie d'eau distillée et également entourée d'eau froide.

Sous l'influence d'une chaleur progressive, le liquide de la cornue ne tarde pas à noircir et à entrer en ébullition; on chauffe modérément jusqu'à ce qu'il ne reste qu'un charbon à peu près sec, ce qui a lieu après un dégagement abondant de vapeurs d'acide sulfureux.

Mais comme on a fait au charbon le reproche mérité de retenir le bichlorure de mercure avec ténacité, et que, dans les recherches dont il s'agit, les quantités sont toujours très-petites, au lieu d'essayer d'enlever le sel de mercure en faisant subir au charbon un traitement particulier, je détruis le charbon lui-même dans l'appareil; pour cela, je verse dans la cornue autant d'acide azotique que j'ai employé d'acide sulfurique, et je maintiens à l'ébullition pendant un certain temps; tout le charbon disparaît à l'état d'acide carbonique, et l'acide azotique à l'état d'acide hypoazotique.

Le liquide est alors parfaitement limpide, et si l'opération a été bien conduite, on n'a dû perdre aucune trace de mercure, puisqu'on n'a même pas eu besoin d'employer la filtration.

Les liqueurs sont réunies: on les fait bouillir pendant quelques minutes avec quelques grammes d'eau régale, et l'on peut en outre faire traverser le liquide par un courant de chlore gazeux pendant un temps qui peut varier de un quart d'heure à une ou deux heures, suivant la quantité des liquides.

Si, par hasard, il s'est formé de légers flocons blancs de matières

albuminoïdes ou de matières grasses, ce qui n'arrive que quand la distillation a été poussée trop rapidement, on filtre et l'on fait évaporer au bain-marie jusqu'à ce qu'il ne reste que 20 ou 30 gr. de liquide que l'on fait agir sur des lames de cuivre parfaitement et récemment décapées.

Un autre procédé qui m'a également donné de bons résultats dans les recherches sur le lait consiste à faire bouillir celui-ci avec un dixième de son poids d'acide chloroazotique dans une cornue tubulée communiquant avec un récipient bien refroidi. On verse de temps en temps le liquide du récipient dans la cornue, afin d'éviter la carbonisation d'une partie de la matière; au bout d'une demi-heure d'ébullition, on soumet tout le liquide dans un matras à un courant de chlore pendant plusieurs heures, on bouche le matras et on laisse agir le chlore en excès pendant vingt-quatre heures. Le caséum est alors devenu très-friable, comme pulvérulent. On filtre le liquide bouillant et on lave à l'eau distillée chaude les matières restées sur le filtre. On fait évaporer de manière à garder environ 30 gr. de liquide.

Si l'on aperçoit quelques traces de matière grasse, il faut recommencer l'action du chlore, ou bien faire évaporer à siccité au bain-marie et reprendre par l'eau distillée légèrement additionnée d'acide chlorhydrique. Si au lieu de se contenter de la réaction des lames de cuivre, on voulait obtenir le mercure lui-même en globules dans un tube étroit, il faudrait avoir recours au procédé ingénieux employé par M. Personne.

Ce procédé, de la plus grande exactitude, consiste à soumettre le lait pendant plusieurs jours à un courant de chlore, filtrer pour séparer le caséum désorganisé et la matière grasse, laver le résidu à l'eau distillée, enlever l'excès de chlore du liquide filtré par une addition d'acide sulfureux, et saturer le liquide par un courant d'acide sulfhydrique. Le précipité formé est desséché au bain-marie, introduit dans un tube courbe, et recouvert d'une couche de chaux en fragments, légèrement calcinée, sur laquelle on place un petit tampon d'amiante; on effile ensuite l'extrémité du tube et l'on porte la chaux au rouge. On chauffe alors la partie inférieure du tube, et le précipité

se volatilise ; le soufre est retenu par la chaux ; on voit le mercure se condenser dans la partie étroite du tube que l'on a soin de refroidir, sous forme de petits globules.

Pour les urines et la salive, je me suis le plus souvent contenté de les soumettre à un courant de chlore pendant un temps variable suivant les quantités et l'aspect plus ou moins chargé de matières albuminoïdes ; puis après un contact de vingt-quatre heures avec l'excès de chlore, je faisais bouillir, je jetais le tout sur un filtre, et je recherchais le mercure dans le liquide filtré et concentré par l'évaporation.

CALOMEL.

Chaque fois que le calomel a été employé à dose purgative (de 0,30 à 1 gr. en une seule fois), il m'a été impossible d'en trouver dans les urines. Deux fois j'ai pu le chercher dans le sang, sans plus de succès.

Il n'en est pas de même quand on le prescrit à dose fractionnée (depuis 1 centigr. jusqu'à 15, 20 .... en huit ou dix prises dans les 24 heures).

Dans ce cas, en effet, lorsqu'au bout de trois ou quatre jours la salivation ne se produit pas, on retrouve le médicament dans les urines, ce qui ne paraît pas toujours avoir lieu quand la salivation est très-abondante.

Première expérience. — Un malade prend par jour 0,20 de calomel en douze prises. La salivation commence dès le second jour, mais ce n'est que le quatrième, quand la salive filante, épaisse, offre bien le caractère d'une salive mercurielle, que j'en traite par le chlore 500 gr. environ recueillis dans la journée. Une lame de cuivre bien décapée donne des traces évidentes de mercure.

La même recherche faite sur le même poids d'urine traité de la même manière ne donne pas de résultat.

Le traitement est suspendu. Trois jours après, je n'en trouve plus dans la salive.

Deuxième expérience. — Une femme prend 0,30 de calomel par jour

en douze doses. Quatre jours après, les gencives ne font que commencer à se tuméfier : il n'y a pas de salivation sensible.

Les urines de la nuit sont examinées ; elles contiennent du mercure.

Le traitement est continué. Deux jours après, la malade salive peu abondamment (200 gr. environ dans 12 heures). L'urine contient encore du mercure. On n'en trouve pas dans la salive.

La malade sort de l'hôpital.

Troisième expérience. — Un homme prend 0,20 en seize prises dans les 24 heures. — Au bout de trois jours, il ne salive pas. — Le quatrième et le cinquième jour, les urines examinées ne donnent pas de mercure.

Le sixième, son urine beaucoup moins abondante est rouge, chargée de sédiment. — Elle contient du mercure. — Le septième et le huitième jour, ce malade est saigné. — Le sang recueilli est traité par l'acide sulfurique, en prenant les précautions indiquées ; il contient du mercure.

On suspend le traitement. Huit jours après, deux litres d'urine de ce malade ne donnent pas trace de mercure.

Il n'a eu qu'un commencement de salivation.

Dans une autre expérience, au bout de cinq jours de traitement, à 0,25 de calomel en douze prises par jour, les urines contenaient du mercure ; la salive peu abondante n'en donna des traces qu'au bout de huit jours ; mais la salivation fut peu prononcée.

Sur quinze expériences faites dans le même but, il ne m'est arrivé que deux fois de ne trouver de mercure ni dans les urines ni dans la salive ; mais dans ces recherches, les précautions à prendre sont tellement minutieuses, qu'on ne peut accuser de ce résultat négatif qu'une faute commise dans le cours de l'expérience.

Sur les treize expériences qui restent, six m'ont offert du mercure dans les urines seulement. — Chez ces malades, la salivation a été peu abondante.

Quatre malades qui eurent dans les quatre premiers jours de leur traitement une salivation très-abondante, donnèrent d'abord du

mercure dans la salive, puis dans les urines, et alors la salivation diminua.

Trois autres, chez lesquels on fut obligé de suspendre plusieurs fois le traitement, à cause d'une salivation trop abondante, ne donnèrent jamais de mercure par les urines, tandis que la salive en contenait. Chez ces malades, l'inflammation muqueuse buccale s'était manifestée dès le second jour du traitement.

PROTOIODURE DE MERCURE.

Le protoiodure de mercure ne se comporte pas comme le composé précédent. En effet, l'iode a non-seulement la propriété d'être très-facilement et très-promptement absorbé, mais, ainsi que l'a démontré M. Melsens, c'est un des médicaments dont l'organisme se débarrasse le plus promptement, et il a le précieux avantage d'accélérer le départ d'autres agents d'une élimination moins facile, en les entraînant avec lui.

La voie d'élimination est aussi plus constante, car on retrouve toujours le mercure dans les urines des malades qui prennent du protoiodure.

J'ai recherché ce composé dans les urines de dix malades, auxquels on administrait chaque jour une pilule contenant 0,05 de protoiodure, et toujours au bout de deux ou trois jours de traitement, quatre jours au plus, les urines contenaient de l'iode et du mercure, probablement à l'état d'iodure double de mercure et de sodium.

Dans ce cas, je retirais d'abord l'iode en mettant à profit la propriété dissolvante du chloroforme pour cet agent.

50 centim. cubes d'urine étaient introduits dans un tube avec 1 centim. cube de chloroforme et quelques gouttes d'acide chlorhydrique ou d'une solution de chlore.

En agitant vivement le tube pour faciliter le mélange des liquides, l'iodure est décomposé, le chloroforme s'empare de l'iode mis à nu et prend, suivant la quantité d'iode, une nuance qui varie du rose le plus tendre au violet foncé.

On obtient ainsi au fond du tube une couche de chloroforme ayant entraîné tout l'iode contenu dans le liquide.

On décante celui-ci, et l'on peut faire agir les différents réactifs propres à faire connaître l'iode et à le doser.

Ce procédé a l'avantage de ne pas exiger l'emploi de la chaleur et de permettre cependant de rassembler sous un petit volume l'iode répandu dans une assez grande masse de liquide.

Il est, en outre, essentiellement applicable dans les cliniques, à cause de sa rapidité et des réactifs employés, qui se trouvent dans tous les appareils à pansements.

Dans cet essai, on ne peut employer que le chlore, l'acide chlorhydrique ou un hypochlorite, les acides azotique et sulfurique ayant, comme on sait, la propriété de colorer les urines en rouge dans certains cas, ce qui enlèverait à l'expérience une grande partie de sa valeur.

C'est dans le liquide ainsi privé d'iode par le chloroforme que je recherchais le mercure, au moyen d'une petite pile ayant une disposition particulière que je décrirai plus loin.

BICHLORURE DE MERCURE.

Ce composé, employé à l'intérieur, se comporte comme le protochlorure à dose fractionnée, c'est-à-dire que, comme celui-ci, on le retrouve au bout de quelques jours de traitement, tantôt dans les urines, tantôt dans la salive et quelquefois simultanément dans ces deux produits de sécrétion ; c'est un résultat qui pouvait être admis, *à priori*, d'après les recherches de M. Mialhe sur les transformations des sels de mercure dans l'économie.

Mais souvent, pour combattre certaines affections cutanées, on prescrit aux malades des bains dans lesquels le bichlorure de mercure entre ordinairement à la dose de 10 à 15 gr. Y a-t-il alors absorption de ce composé? Deux ou trois observations, plus ou moins bien prises semblaient résoudre affirmativement la question, et alors

on pouvait se demander comment un traitement si fréquemment employé ne produisait pas plus d'accidents.

J'ai fréquemment analysé les urines de malades prenant un bain de sublimé tous les deux jours, et jamais je n'ai pu y découvrir la moindre trace d'un composé mercuriel.

Jamais non plus ces malades n'ont offert de symptômes qui pussent faire croire à l'absorption du principe toxique.

Il est bien entendu que, chez ces malades, l'épiderme ne présentait aucune solution de continuité.

On admet généralement aujourd'hui que le procédé le plus convenable pour obtenir le mercure dans les recherches de toxicologie consiste à employer des lames de cuivre bien décapées que l'on tient pendant un certain temps plongées dans le liquide, rendu limpide par les différentes manipulations précédemment décrites.

Ces lames finissent en effet par attirer à leur surface tout le mercure contenu dans la liqueur; c'est le résultat de l'action électrique qui s'établit entre le métal et la solution saline dans laquelle une partie du cuivre va remplacer le mercure éliminé. Si donc on vient, par une disposition particulière, faciliter l'action électrique en réservant simplement la surface du cuivre pour recevoir le mercure, l'action sera à la fois plus prompte et plus certaine. Je me suis servi, dans ce but, d'un tube recourbé en U dans lequel je mettais la liqueur toxique en ayant soin d'y ajouter quelques gouttes d'acide sulfurique.

Une lame de cuivre et une lame de zinc, parfaitement décapées, réunies par un fil conducteur, plongeaient dans les deux branches du tube et formaient ainsi un élément de pile à courant faible, agissant sur la dissolution d'une manière plus sûre que la lame de cuivre plongée seule.

Avec cet appareil, il n'est pour ainsi dire si petite dose d'un composé mercuriel qui ne puisse être rendue visible.

La puissance des lames de cuivre employées seules a au contraire une limite au delà de laquelle le résultat est douteux.

Une solution contenant un demi-milligr. de bichlorure mercurique donne, avec les lames seules, un résultat presque négatif.

Dans le tube recourbé, sous l'influence du courant électrique, on obtient un enduit blanc parfaitement visible sur les propriétés duquel il n'y a pas à se tromper.

Lorsqu'on emploie les lames seules, leur action sur le composé dissous, diminue en raison même de la couche de mercure dont elles se couvrent, et il arrive un moment où nécessairement elles ne doivent plus agir, l'action électrique décomposante venant à cesser faute d'élément.

En rendant au contraire le courant électrique indépendant du dépôt qui doit se former sur la lame de cuivre, on a jusqu'au bout la même énergie d'action, et la décomposition n'a alors de limite que l'élimination totale du sel de mercure.

Le petit appareil connu sous le nom de pile de Smithson remplissait une partie de ces conditions ; mais il avait, en outre, ainsi que l'a prouvé M. Orfila, l'inconvénient de donner, dans des liqueurs non mercurielles, une réaction identique à celle du mercure.

Cette cause d'erreur le fit abandonner avec raison pour s'en tenir aux lames de cuivre qui ne présentaient pas le même inconvénient ; mais la lame de cuivre faisant partie d'un couple voltaïque, disposé comme je viens de l'indiquer, ne donne aucune réaction qui puisse induire en erreur, et elle a le mérite d'être plus sensible.

On doit donc l'employer de préférence, surtout dans des recherches analogues à celles qui font le sujet de cette thèse.

Une expérience très-simple servira de preuve au fait que je viens d'énoncer :

J'ai légèrement amalgamé la surface d'une lame de cuivre bien décapée, et je l'ai ensuite plongée dans 100 grammes d'eau distillée, à laquelle j'avais ajouté deux centigr. de bichlorure de mercure et quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Pareille solution a été mise en contact dans le tube recourbé avec la lame de cuivre mise en communication avec une lame de zinc, cette lame de cuivre étant amalgamée comme la première.

Au bout de vingt-quatre heures, il n'y avait plus trace d'un composé mercuriel en dissolution dans le liquide du tube recourbé : la décomposition s'était opérée jusqu'à la dernière molécule, et tout le mercure était venu se fixer au pôle cuivre. Le liquide sur lequel on avait fait agir la lame de cuivre seule, soumis à son tour à un petit élément voltaïque parfaitement décapé, donna, au bout de quelques heures, des traces notables de mercure qui avaient échappé à l'action de la première lame.

Le fait parle de lui-même.

DU CHLOROFORME.

L'action du chloroforme sur l'économie est encore pour nous un mystère; nous voyons l'effet, mais la cause nous échappe.

La chimie a-t-elle quelque chose à voir dans ces effets foudroyants qui viennent trop souvent effrayer le praticien? Il est impossible de le dire, aucune recherche n'ayant encore été faite à cet égard.

Tout ce que la toxicologie sait aujourd'hui sur cet agent se borne à ceci: employé comme agent anesthésique, il donne la mort dans quelques circonstances. A la suite des inhalations il paraît être éliminé en grande partie par le poumon.

L'expérience a démontré que lorsqu'il y a eu mort par suite de l'inhalation, on retrouve facilement le chloroforme, soit dans le sang, soit dans les poumons, soit dans le foie; on a pu même s'assurer qu'un commencement de putréfaction ne fait pas disparaître le chloroforme séjournant dans les organes ou dans les liquides qu'ils renferment.

Mais ce n'est pas toujours du sein d'un cadavre que la toxicologie est appelée à faire jaillir la vérité; elle doit donc étudier aussi l'élimination sur le vivant et s'exercer à saisir à sa sortie la substance soumise à ses recherches. C'est ce que j'ai essayé de faire, et voici les résultats auxquels je suis arrivé:

1° Le chloroforme introduit dans l'économie par les voies aériennes n'est pas rejeté complétement dans un temps aussi court qu'on pourrait le croire. La moyenne du temps nécessaire varie entre huit heures et douze heures.

2° Le poumon n'est pas le seul organe par où l'économie se débarrasse de l'agent anesthésique.

3° L'urine contient souvent du chloroforme même immédiatement après l'inhalation.

I.

Pour étudier la durée de l'élimination du chloroforme par les poumons, je recevais l'air expiré par le malade dans un flacon rempli d'eau, disposé de manière à ne laisser écouler le liquide qu'à chaque intromission d'une nouvelle quantité d'air. Une soupape qui ne s'ouvrait que sous l'influence du courant d'expiration remplissait parfaitement ce but.

Le flacon était de trois litres.

Cet appareil une fois rempli de l'air sorti des poumons du malade, était adapté à un tube de porcelaine rempli de fragments de la même substance, et se continuant par un tube de Liebig rempli d'une solution de nitrate d'argent.

Le tube à boule est terminé par un flacon aspirateur de la même contenance au moins que le premier.

Pour se servir de l'appareil, on porte au rouge le tube de porcelaine, puis on laisse écouler lentement le liquide contenu dans le flacon aspirateur.

L'air contenu dans le flacon est ainsi entraîné à travers le tube incandescent, et les vapeurs de chloroforme sont décomposées. La présence de l'acide chlorhydrique et du chlore libre est annoncée par la formation du chlorure d'argent dans le tube de Liebig.

Des essais répétés fréquemment avec cet appareil m'ont fait voir que l'air expiré par les malades chloroformés contient souvent encore des traces de l'agent stupéfiant 24 heures après l'inhalation.

Chez quelques malades, j'ai pu en retrouver le troisième et même le quatrième jour, tandis que, chez quelques autres, au bout de 6 ou 8 heures, il était impossible d'en trouver des traces. La moyenne de vingt-quatre expériences a été entre 8 heures et 12 heures.

Il est malheureusement impossible de savoir si le temps plus ou

moins long de l'élimination est en relation avec la quantité plus ou moins grande de chloroforme absorbé par le malade, attendu que la méthode de chloroformisation adoptée dans les hôpitaux consiste à employer trente ou quarante fois la dose qui serait nécessaire si l'on se servait d'un appareil autre qu'un mouchoir.

II.

Déjà depuis longtemps on avait constaté la présence du sucre dans l'urine de quelques malades à la suite des inhalations de chloroforme.

C'est en répétant ces recherches que j'ai pu m'assurer du passage fréquent du chloroforme dans les urines, ce qui constitue une nouvelle voie d'élimination de l'agent anesthésique.

Le réactif employé le plus fréquemment pour doser le sucre dans les recherches de laboratoire est le tartrate de potasse et de cuivre ou liqueur de Barreswil. Certaines substances organiques, telles que le sucre, l'acide urique, réduisent ce sel de cuivre de manière à former, dans la liqueur qui est bleue, un précipité dont la couleur varie du jaune au rouge brun. Pour essayer des urines, il suffit donc de les priver d'acide urique au moyen du sous-acétate de plomb, d'enlever l'excès de sel plombique par l'acide sulfurique, de filtrer et de porter une certaine quantité du liquide à l'ébullition avec la liqueur d'essai.

Je suivis cette méthode pour rechercher le sucre après l'emploi du chloroforme; mais après quelques expériences, je remarquai :

1° Que la réaction que je croyais due au sucre dans les urines se produisait dans certains cas pendant un ou deux jours, tandis que, dans certains autres, elle ne durait que quelques heures ;

2° Que cette réaction ne se produisait jamais lorsque l'air expiré ne contenait pas de vapeurs de chloroforme;

3° En outre, elle avait quelquefois lieu quelques heures après l'inhalation, bien que l'urine rendue, soit pendant, soit immédiatement après, n'eût donné aucune réaction.

Cette coïncidence m'engagea à faire de nouvelles recherches, et je reconnus que le chloroforme donne, avec la liqueur de Barreswil, une réaction identique à celle du sucre.

Je me servis alors de l'appareil mentionné plus haut, pour soumettre à une température élevée un courant d'air traversant les urines avec lesquelles j'avais obtenu la réduction du sel de cuivre, et je pus constater dans ces urines la présence d'un corps chloré volatil qui ne pouvait être que le chloroforme. Des urines normales ne donnent dans les mêmes circonstances aucune trace de chlore. Enfin, en soumettant pendant une journée, à un courant d'air, 100 grammes de l'urine qui m'avait fourni du chlore et qui réduisait le sel de Barreswil, je pus m'assurer que non-seulement elle ne donnait plus de réaction avec le sel cuivrique, mais encore qu'un courant d'air passant à travers cette urine ne donnait plus trace d'un composé chloré.

Il résulte donc de ce fait : 1° que le chloroforme est en partie éliminé par les reins, comme une foule d'autres substances inassimilables, bien que cette élimination se fasse en grande partie par les poumons.

2° Que pour rechercher le sucre dans l'urine de malades chloroformés, il est nécessaire d'employer un autre réactif que le tartrate de cuivre et de potasse.

3° Enfin que, dans un cas de médecine légale, on peut, au bout d'un temps qui varie entre huit heures et douze heures en moyenne, retrouver, soit dans l'air expiré, soit dans l'urine, l'agent anesthésique employé dans une intention criminelle.



Paris. — Imprimé par E. THUNOT et Ce, rue Racine, 26.